bulletin épidémiologique hebdomadaire

BEH

REPUBLIQUE FRANCAISE

Ministère du Travail

et des Affaires Sociales

Direction générale de la Santé

La tuberculose à bacilles multirésistants en 1995 : p.53.

ADELF : p.55.

N° 13/1998

Retour au sommaire des BEH de 1998

LA TUBERCULOSE À BACILLES MULTIRÉSISTANTS EN FRANCE EN 1995

1. INTRODUCTION

Depuis 1992, le Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques (CNRST) conduit en France, avec le réseau des principaux laboratoires de bactériologie, la surveillance de la tuberculose à bacilles résistants à la fois à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP), dits bacilles multirésistants (MDR). Cette surveillance a pour objet de déterminer la prévalence de la multirésistance en France, d'en suivre l'évolution annuelle, de préciser les caractéristiques des malades qui en sont atteints ainsi que de suggérer les actions à entreprendre pour en réduire l'importance. Depuis 1993, le typage génomique des souches multirésistantes isolées est effectué par le Centre national de référence des mycobactéries (CNRM) afin de détecter une éventuelle transmission interhumaine de ces souches ou une contamination de laboratoire. Les résultats de l'année 1995, quatrième année consécutive de la surveillance, sont présentés ci-dessous.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

La surveillance a été conduite, comme les années précédentes, par questionnaire postal adressé aux 375 laboratoires du réseau du CNRST. Ces laboratoires, répartis sur tout le territoire français (y compris les DOM), représentent les laboratoires qui assurent la mycobactériologie de tous les centres hospitaliers régionaux et universitaires (CHR-CHU) et de tous les centres hospitaliers généraux (CHG), et comprennent aussi les laboratoires des Instituts Pasteur et du service de santé des Armées ainsi que plusieurs grands laboratoires privés. Le but du questionnaire a été de relever, d'une manière anonyme, le nombre de malades pour lesquels au moins une souche de bacille tuberculeux a été isolée d'un prélèvement effectué en 1995 et, parmi ces malades, ceux qui étaient porteurs d'une souche multirésistante. Il a été aussi de recueillir des précisions d'ordre bactériologique, clinique et thérapeutique sur les cas de tuberculose à bacilles multirésistants.

On a considéré qu'il s'agissait d'une résistance primaire si, lors du premier isolement de bacilles multirésistants, le malade n'avait jamais été traité auparavant ou était traité depuis moins d'un mois par des antibiotiques antituberculeux, et d'une résistance secondaire, si le malade avait été traité pendant un mois ou plus. Le typage des souches de *M. tuberculosis* multirésistantes par la méthode de polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) a été, effectué par le CNRM et a permis de déterminer les profils de distribution des bandes d'IS6110 des souches et de les comparer [1]. Ceux-ci ont été considérés comme similaires, et donc les souches correspondantes comme pouvant avoir une origine commune, lorsque la distribution des bandes était rigoureusement identique pour les souches contenant 5 bandes ou moins, ou qu'elle ne différait pas de plus de 2 bandes pour les souches contenant plus de 5 bandes.

3. RÉSULTATS

- **3.1. Prévalence de la multirésistance**

Parmi les 375 laboratoires correspondants du CNRST, 366 ont fourni les informations attendues, soit un taux global de réponse de 97,6 %. Le nombre de malades pour lesquels les laboratoires ont déclaré, durant l'année 1995, une souche de bacille tuberculeux MDR a été de 55 et le nombre total de malades avec au moins une culture positive à bacille tuberculeux a été de 7075. Parmi les 55 souches MDR déclarées, 14 ont été secondairement écartées : 7 contaminations de culture au laboratoire prouvées par RFLP ; 4 déclarées en double par des laboratoires différents ; 1 résistante uniquement à l'INH, 1 sensible à INH + RMP et 1 souche de *Mycobacterium kansasii*. Au total, le nombre de cas de tuberculose multirésistante en France en 1995 a donc été de 41 (tabl. 1), soit un taux de prévalence de 0.6 % [intervalle de confiance à 95 % : 0,4-0,81. La répartition régionale de la multirésistance a été la suivante : Ile de France, 20 pour 2915 cas de tuberculose bactériologiquement confirmée (0,7 %) ; Rhône-Alpes, 1 pour 637 (0,15 %); PACA, 4 pour 411 (0,95 %); Nord-Pas-de-Calais, 5 pour 357 (1,4 %); DOM, 5 pour 208 (2,4 %); Aquitaine, 1 pour 274 (0,4 %); Languedoc-Roussillon, 3 pour 194 (1,5 %); Centre, 1 pour 176 (0,6 %); Alsace, 1 pour 156 (0,6 %). Aucun cas de tuberculose MDR n'a été déclaré dans les autres régions (la distribution des cas de tuberculose déclarés dans ces régions est disponible auprès du CNRST).

Tableau 1. - Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants et nombre de cas de tuberculose à culture positive déclarés de 1992 à 1995

	Nombre de cas déclarés durant les années			
Cas	**1992**	**1993**	**1994**	**1995**
Multirésistant	48	40	58	41
Total	**8 527**	**8 539**	**7 752**	**7 075**
Prévalence, % [IC95]*	0,6 [0,4-0,7]	0,5 [0,3-0,6]	0,7 [0,5-0,9]	0,6 [0,4-0,8]

* IC 95 : Intervalle de Confiance 95 %

- **3.2. Caractéristiques des malades**

Parmi les 41 cas de tuberculose MDR déclarés au CNRST en 1995, 15 avaient déjà été déclarés les années précédentes, 4 en 1992, 7 en 1993, et 4 en 1994, tandis que 26 (63 %) ont fait l'objet d'une première déclaration en 1995 (tabl. 2). Ces derniers se répartissent en 17 déjà traités (65 %) et 9 n'ayant jamais été traités (35 %). Plus des trois quarts des cas de tuberculose MDR (33 sur 41, soit 80 %) avaient une localisation respiratoire isolée (tabl. 3). Parmi les autres malades, 5 avaient une localisation tuberculeuse mixte, respiratoire et extrarespiratoire (1 méningée, 2 péricardiques et 2 ganglionnaires). Enfin, 3 malades avaient une localisation extra-respiratoire isolée (1 ganglionnaire, 1 hépatique et 1 testiculaire). Les cas de multirésistance secondaire étaient distribués dans des classes d'âge plus élevées que les cas de multirésistance primaire mais la différence n'est pas significative. La sérologie VIH était positive dans 5 cas déclarés pour la première fois en 1995 : 3 avaient une localisation respiratoire isolée, 1 une localisation respiratoire et méningée et 1 une localisation hépatique isolée. Parmi ces 5 cas, 2 étaient chez les 17 cas avec MDR secondaire, soit 12 % et 3 chez les 9 cas avec MDR primaire, soit 33 % (p = 0,3). La sérologie VIH était négative dans tous les cas de tuberculose MDR déclarés en 1995 et qui l'avaient déjà été les années précédentes. Les cas de tuberculose MDR primaire ou secondaire étaient dans la moitié des cas nés en France. Une résistance associée à la streptomycine, à l'éthambutol ou à ces deux antibiotiques était présente dans plus de deux tiers des cas (30 sur 41 soit 73 %). Parmi les cas déclarés pour la première fois en 1995, celle-ci était moins fréquente en cas de résistance primaire (55 %) qu'en cas de résistance secondaire (71 %).

Tableau 2. Année de première déclaration des cas de tuberculose à bacilles multirésistants de 1992 à 1995

Cas déclarés		Cas déclarés pour la première fois en			
Année	**Nombre**	**1992**	**1993**	**1994**	**1995**
1992	**48**	**48**			
1993	**40**	7	**33**		
1994	**58**	7	7	**44**	
1995	**41**	4	7	4	**26**

Tableau 3. Caractéristiques des 41 cas de tuberculose à bacilles multirésistants aux antibiotiques

	Total des cas		Cas déclarés pour la première fois en 1995				Cas déjà déclarés en 1992-1994	
			Résistance secondaire		Résistance primaire			
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Localisation tuberculeuse								
- respiratoire seule	33	**81**	12	**70**	8	**89**	13	**87**
- extra respiratoire	3	**7**	3	**18**	0	**0**	0	**0**
- mixte	5	**12**	2	**12**	1	**11**	2	**13**
Résistance associée								
- aucune	11	**27**	5	**29**	4	**45**	2	**14**
- à SM seule	17	**41**	7	**41**	4	**45**	6	**40**
- à EMB seul	6	**15**	2	**12**	0	**0**	4	**26**
- à SM et EMB	7	**17**	3	**18**	1	**10**	3	**20**
Age								
- < 15 ans	0	**0**	0	**0**	0	**0**	0	**0**
- 15-24 ans	3	**7**	2	**12**	0	**0**	1	**7**
- 25-34 ans	13	**32**	5	**29**	5	**55**	3	**20**
- 35-44 ans	8	**20**	2	**12**	2	**23**	4	**26**
- 45-64 ans	13	**32**	6	**35**	1	**11**	6	**40**
- ≥ 65 ans	4	**10**	2	**12**	1	**11**	1	**7**
Pays de naissance								
- France (y compris DOM)	19	**46**	9	**53**	4	**45**	6	**40**
- autre pays	21	**51**	8*	**47**	5+	**55**	8	**53**
- inconnu	1	**2**					1	**7**
Sérologie VIH								
- positive	5	**12**	2	**12**	3	**33**	0	**0**
- négative	32	**78**	11	**64**	6	**67**	15	**100**
- inconnue	4	**10**	4	**24**	0	**0**	0	**0**
Total	41	**100**	17	**100**	**9**	**100**	15	**100**

SM = Streptomycine, EMB = Ethambutol

* Pays (nombre de cas) : Congo (2) ; Zaïre (2) ; Sri Lanka (1) ; Chine (1) ; Portugal (1) ; Saint-Martin (1).

+ Pays (nombre de cas) : Maroc (2) ; Mali (1) ; Sri Lanka (1) ; Vietnam (1)

- **3.3. Typage des souches par la méthode RFLP**

Parmi les 26 cas de tuberculose MDR déclarés pour la première fois en 1995, 15 ont eu leur souche de *M. tuberculosis* étudiée par RFLP. Aucune de ces souches n'avait de profil RFLP similaire. Toutefois, deux d'entre elles avaient un profil RFLP similaire à celui de souches MDR isolées durant les années

précédentes. Une relation épidémiologique n'a pu être établie que pour un seul des deux couples de malades correspondants (contact familial en 1991). Parmi les 15 cas de tuberculose MDR déjà déclarés dans les années précédentes, 13 ont eu leur souche de M. tuberculoses étudiée par RFLP. Toutes avaient un profil similaire à celui des souches isolées précédemment chez le même malade. De plus, 2 des 13 souches avaient le même profil RFLP et une relation épidémiologique entre les deux malades chez lesquels ces souches avaient été isolées a pu être établie rétrospectivement pour l'année 1992 (fréquentation du même service hospitalier).

4. DISCUSSION

Le taux de 0,6 % de prévalence de la tuberculose MDR en France durant l'année 1995 n'est pas significativement différent de celui des années 1994 (0,7 %), 1993 (0,5 %) ou 1992 (0,6 %). Comparé à celui d'autres pays industrialisés [2], il est du même ordre de grandeur que celui de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande (0,7 %) ; il est un peu inférieur à celui des Pays-Bas (1,1) de la République Tchèque (1,2 %), de l'Angleterre et du Pays-de-Galles (1,9) de l'Espagne et des États-Unis (2 %) et du Portugal (3,7 %). À l'égard de la multirésistance du bacille tuberculeux, la situation épidémiologique en France est donc rassurante. Toutefois, le constat de la permanence d'un réservoir important de cas de tuberculose MDR bactériologiquement actifs pendant les 4 années de la surveillance est préoccupant. Les 15 cas MDR chroniques déclarés à nouveau en 1995 sont en effet des sources potentielles d'épidémie à bacilles tuberculeux MDR en France. Ce danger n'est pas purement théorique comme le prouve l'étude RFLP des souches des deux malades déclarés en 1995 et qui avaient été en contact durant l'année 1992. À cet égard, il faut rappeler qu'une transmission croisée avait déjà été démontrée en 1994 [3]. La diminution de 9 % observée en 1995, par rapport à 1994 [3], du nombre total de cas de tuberculose à culture positive déclarés par les laboratoires de microbiologie correspondants du CNRST est à rapprocher de la diminution de 6 % du taux d'incidence des cas de tuberculose ayant fait l'objet d'une déclaration obligatoire en 1995 [4]. Bien que le taux d'incidence de la tuberculose en France soit encore parmi les plus élevés des pays industrialisés, elle suggère que la prise en charge des malades tuberculeux est globalement satisfaisante.

AUTEURS

J. GROSSET[1], D. TRYSTRAM[1], A.-C. DE BENOIST[1], V. SCHWOEBEL[1], V. VINCENT[2], M.C. GUTIERREZ[2],
C. TRUFFOT-PERNOT[1], J. ROBERT[1] et les chefs de laboratoires de bactériologie correspondants du Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques

REFERENCES

1. Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques (CNRST), Laboratoire de bactériologie et hygiène, Groupe hospitalier Pitié-Salpêlrière, 75651 Paris Cedex 13.

2. Centre national de référence des mycobactéries (CNRM), Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

Le professeur J. Grosset, directeur du CNRST, a été responsable de la coordination de l'enquête et de la rédaction de l'article.

Le docteur D. Trystram a été responsable de la validation, de l'analyse des données et de la rédaction de l'article.

A.-C. de Benoist a été responsable de la collection et de la validation des données.

Le docteur V. Schwoebel a été responsable de la coordination de l'enquête. V. Vincent est le directeur du CNRM et a été responsable de J'analyse des souches par RFLP.

M.C. Gutierrez a fait l'analyse des souches par RFLP. C. Truffot-Pernot a été responsable de la collection et

de la validation des données.

le docteur J. Robert a été responsable de l'analyse des données et de la rédaction de l'article.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] VAN EMBDEN JD., M.D. CAVE, J.T. CRAWFORD, J.W. DALE, K.D. EISENACH, B. GICQUEL, P. HERMANS, C. MARTIN, R. McADAM, T.M. SHINNICK, P. M. SMALL. **Strain identification of Mycobacterium tuberculoses by DNA fingerprinting : recommandations for a standardized methodology.** - *J. Clin. Microbiol.*, 1993; 34 : 406-409.

[2] World Health Organisation. Antituberculous drug résistance in the world. - **The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance.** - WHO ed., 1997.

[3] V. SCHWOEBEL, A -C. DE BENOIST, B. DECLUDT, S. HAEGHEBAERT, V. VINCENT, G. TORREA, C. PERRONNE, J. GROSSET. - **Résultats de la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1994.** - BEH, 1996, n° 8; 33-34

[4] B. DECLUDT, V. VAILLANT. - **Les cas de tuberculose déclarés en France en 1995.** - BEH, 1997 (numéro spécial février 1997), 16-19.

ANNONCE

LES RECOMMANDATIONS POUR LA DÉONTOLOGIE ET LES BONNES PRATIQUES EN ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ASSOCIATION DES ÉPIDÉMIOLOGISTES DE LANGUE FRANÇAISE

Marcel Goldberg,
Président de L'ADELF

L'Association des Épidémiologistes de langue française (ADELF), qui regroupe la grande majorité des épidémiologistes français ainsi que des collègues francophones de plusieurs pays, a préparé récemment des "Recommandations pour la déontologie et les bonnes pratiques en épidémiologie". Diverses raisons ont poussé l'ADELF a entreprendre ce projet : place grandissante de l'épidémiologie dans la décision publique et privée, multiplication rapide du nombre d'épidémiologistes professionnels dans des structures variées hors du monde de la recherche académique, controverses de plus en plus fréquentes et souvent médiatisées à propos des résultats épidémiologiques, etc.

Dans ce contexte changeant, il a semblé nécessaire de fournir un texte fixant des références acceptées par la communauté des épidémiologistes et qui peuvent constituer des arguments opposables à leurs divers interlocuteurs, habituellement peu familiers avec les méthodes, les pratiques professionnelles et les contraintes techniques, juridiques et déontologiques de

l'épidémiologie : financeurs, employeurs, cliniciens, pouvoirs publics, etc.

Les Recommandations de l'ADELF concernant deux grands domaines complémentaires : la déontologie professionnelle (et non l'éthique), et les bonnes pratiques professionnelles. Concernant la déontologie, les Recommandations rappellent les droits et les devoirs des épidémiologistes, dans le domaine du choix des études à entreprendre, du respect des personnes et des collectivités où les enquêtes prennent place, de la façon de rapporter les résultats ; les éléments déterminants concernent la nécessité du respect de l'indépendance de l'épidémiologiste, et l'obligation de diffusion des résultats des études épidémiologiques.

Concernant les bonnes pratiques, les Recommandations rappellent l'absolue nécessité de respect des droits des sujets inclus dans les enquêtes, de la validation éthique et scientifique préalable à la mise en

place des études épidémiologiques, du respect des protocoles de recherche, du contrôle de la qualité des données et des analyses, de la répartition des responsabilités au sein de l'équipes épidémiologique et des partenaires de celle-ci, des précautions à prendre pour assurer l'intégrité des données. D'autres aspects concernant des difficultés éventuelles sont également abordés dans les Recommandations : propriété des données, contestation des résultats et re-analyse d'une étude, changements de responsabilités, modification du protocole initial, arrêt d'une étude, etc.

Une première version des Recommandations a été envoyée en janvier 1998 aux adhérents de l'ADELF, ainsi qu'à ceux d'autres associations françaises d'épidémiologistes : ADEREST, AEEMA, EPITER. Une enquête par questionnaire sera réalisée au printemps 1998 auprès des destinataires de ce document. Elle servira à recueillir les commentaires de chacun, et un processus d'adoption définitive des Recommandations, après modifications éventuelles, sera organisé au sein de chaque association; pour l'ADELF, c'est à l'occasion du prochain Congrès de l'ADELF à Bordeaux (septembre 1998) que le texte actuel sera de nouveau discuté.

Pour ceux qui n'auraient pas reçu la version actuelle des Recommandations, ou qui souhaitent des exemplaires supplémentaires, il suffit d'écrire à :

ADELF c/o INSERM Unité 88, 14, rue du Val-d'Osne F-94415 Saint-Maurice CEDEX

Retour au sommaire des BEH de 1998

Mise à jour le 05 mai 1998

CONTACTS